



Centro Regionale di documentazione e informazione sul farmaco

Iperico (*St. John's Wort*, *Hypericum perforatum*)

L'Iperico o erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*, St. John's Wort), appartiene alla famiglia delle *Hypericaceae* e la droga è costituita dalle foglie e dalle sommità fiorite. I principi attivi contenuti nella pianta sono: nafto-diandroni, xantoni, flavonoidi e floroglucine (Butterweck e Schmidt, 2007); tra questi il nafto-diandrone ipericina è il principio attivo più importante per la sua azione antidepressiva (Greeson et al., 2001). Infatti, l'iperico è stato autorizzato in Germania per il trattamento degli stati depressivi minori, l'ansia, i disordini del sistema nervoso e i disordini del sonno (Cott et al., 2001). Esso aumenta l'umore attraverso l'inibizione della ricaptazione della serotonina, norepinefrina e dopamina (Müller, 2003). L'iperico influenza il metabolismo attraverso l'induzione di alcuni isoenzimi del citocromo P450: trials clinici hanno dimostrato che esso induce il CYP3A4 (Obach, 2000; Zhou e Lai, 2008), CYP2E1 e CYP2C19 (attraverso cui diminuisce il Warfarin (Yue et al., 2000) e alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei); non ha alcun effetto sui CYP1A2, CP2D6 o CYP2C9 (Gurley et al., 2002; 2005; 2008; Markowitz et al., 2000; 2003; Arold et al., 2005; Wang 2001; 2004; Wenk et al., 2004; Dresser et al., 2003; Roby et al., 2001; Xie et al., 2005; Hall et al., 2003; Imai et al., 2008); Può alterare la farmacocinetica di alcuni farmaci comunemente prescritti (Mills et al., 2004): contraccettivi orali (Fugh-Berman e Ernst, 2001), teofilline (Nebel et al., 1999, Chen et al., 2011), alfentanil, midazolam, lidocaina, bloccanti i canali del calcio e antagonisti della serotonina (Ang-Lee et al., 2001). Ridotti livelli di ciclosporine in persone che utilizzano iperico, sono stati osservati nel rigetto trapianto d'organo (Ruschitzka et al., 2000; Knüppel e Linde, 2004). Infine, esso può ridurre i livelli di digossina attraverso l'induzione della glicoproteina P (Johne et al., 1999, Zhou e Lai, 2008). Ciò premesso, da un lato è importante che il medico, al momento della prescrizione dei farmaci, si accerti che il paziente faccia o non faccia uso di iperico informandolo sulle possibili conseguenze dell'eventuali interazioni, dall'altro anche il farmacista, nel momento in cui dispensa un integratore a base di iperico, deve verificare che il paziente non stia assumendo farmaci che interagiscono con esso.



Centro Regionale di documentazione e informazione sul farmaco

Interazione tra **Iperico** e Farmaci: effetti sul principio attivo co-somministrato

Classe Farmacologia	Principio Attivo	Specialità Medicinale	Risultati Interazione	Bibliografia
Analgesici oppioidi	Metadone Ossicodone	Polamidon Eptadone Dolophine OxyContin	Diminuisce la concentrazione plasmatica	Izzo e Ernst, 2009; Eich-Höchli et al., 2003; Nieminen et al., 2010
Anestetici	Fentanyl Propofol Sevoflurano in O ₂ e N ₂ O	Fentanest Diprivan Sevoflurane Sevorane	Ritarda l'effetto anestetico	Wilkes, 2007
Ansiolitici	Buspirone	Buspar	Sindrome serotoninergica	Dannavi, 2002
Anticoagulanti	Warfarin Fenprocumone	Coumadin	Diminuisce la concentrazione plasmatica Diminuisce l'AUC	He et al., 2012 Izzo e Ernst, 2009
Antidiarroici	Loperamide	Lopemid Imodium	Lieve episodio di delirio acuto	
Antiepilettici	Mefenitoina	Mesantoin	Diminuisce la concentrazione plasmatica	Izzo e Ernst, 2009
Antidepressivi Atipici	Bupropione	Zyban, Wellbutrin, Elontril	Persistente distonia orofacciale	Wilkes, 2007
Antidepressivi Antagonisti 5-HT₂	Nefazodone	Reseril, Serzone Nefadar	Nausea, vomito, cefalea	Khawaja et al., 1999
Antidepressivi SNRI	Venlafaxina	Efexor, Faxine, Zarelis	Sindrome serotoninergica	Prost et al., 2000
Antidepressivi	Citalopram	Elopram	Letargia/incoerenza	Gordon,



Centro Regionale di documentazione e informazione sul farmaco

SSRI	Fluoxetina Paroxetina Sertralina	Prozac Sereupin, Daparox Zoloft, Tatig	Sindrome da serotonina lieve Nausea, debolezza, fatica, stato letargico dolore epigastrico, episodio maniacale	1998 Demott, 1998 Lantz et al., 1999 Barbenel et al., 2000
Antidepressivi Triciclici	Amitriptilina	Adepril Laroxyl Triptizol	Diminuisce la concentrazione plasmatica	He et al., 2012
Antiemetici	Eletriptan	Relpax	Sindrome serotoninergica	Bonetto et al., 2007
Antimicrobici	Eritromicina Voriconazolo	Eritrocina, Zynerit Vfend	Aumenta il metabolismo; Diminuisce la concentrazione plasmatica Diminuisce la concentrazione plasmatica	Dürr et al., 2000; Izzo e Ernst, 2009
Antinfiammatori Steroidei	Prednisone	Deltacortene, Lodotra	Episodio maniacale	Saraga e Zullino, 2005
Antineoplastici	Imatinib Irinotecan Docetaxel	Glivec Campto	Diminuisce la concentrazione plasmatica Diminuzione efficacia clinica	Izzo e Ernst, 2009 Caraci et al., 2011
Antistaminici	Fexofenadina	Telfast	Diminuisce la concentrazione plasmatica Aumenta la clearance	Izzo e Ernst, 2009 Dresser et al., 2003
Antivirali	Indinavir Nevirapina Lamivudina	Crixivan Viramune Teva, Zeflix	Diminuisce la concentrazione plasmatica	He et al., 2012; de Maat et al., 2001; Di et al., 2008; Kakuda et



Centro Regionale di documentazione e informazione sul farmaco

	Etravirina	Intelence		al., 2011
Benzodiazepine	Midazolam Alprazolam	Versed Alpravecs Frontal Mialin Valeans Xanax	Diminuisce la concentrazione plasmatica	He et al., 2012 Izzo e Ernst, 2009
Broncodilatatori	Teofillina	Aminomal Theo-dur Respicur	Diminuisce la concentrazione plasmatica	He et al., 2012
Calcio Antagonisti	Nifedipina Verapamil	Adalat Citilat retard Coral Euxat Cardinorm Isoptin Quasar Veraptin	Diminuisce la concentrazione plasmatica	Izzo e Ernst, 2009
Contraccettivo orale combinato	Etinilestradiolo e desogestrel Etinilestradiolo e noretindrone	Planum Practil 21 Mercilon Securigin Dueva Gracial Lucille Lynoral	Emorragia Aumenta la clearance del noretindrone e riduce l'emivita dell'etinilestradiolo; Aumenta il metabolismo del noretindrone e dell'etinilestradiolo; sanguinamento	Murphy et al., 2005 Hall et al., 2003; Murphy et al., 2005
Corticosteoidi	Prednisone	Deltacortene	Episodi maniacali	Saraga et al., 2005



Centro Regionale di documentazione e informazione sul farmaco

Estrogeni	Tibolone	Livial	Epatite acuta	Etogo-Asse et al., 2008
Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)	Ibuprofene Fexofenadina		Diminuisce la concentrazione plasmatica	Izzo e Ernst, 2009
Glicosidi Cardioattivi	Digossina	Lanoxin	Diminuisce l'AUC e la concentrazione plasmatica	He et al., 2012
Immunosoppressivi	Ciclosporina Tacrolimus	Sandimmun Prograf	Diminuisce la concentrazione plasmatica	He et al., 2012
Inibitori della Pompa Protonica	Omeprazolo	Antra, Losec, Mepral Omeprazen	Diminuisce la concentrazione plasmatica	Izzo e Ernst, 2009
Ipnotici	Zolpidem Quazepam	Ambien, Stilnox, Sublinox Quazium	Diminuisce la concentrazione plasmatica	Hojo et al., 2011; Izzo e Ernst, 2009
Ipoglicemizzanti orali	Gliclazide	Diabrezide Diamicron Dramion	Diminuisce la concentrazione nel sangue	Izzo e Ernst, 2009
Ipolipemizzanti	Simvastatina Atorvastatina	Zocor Sinvacor Sivastin Torvast Totalip	Diminuisce la concentrazione plasmatica Riduce l'efficacia	Izzo e Ernst, 2009 Andrén et al., 2007
Miorilassanti	Clorzossazone		Aumenta il rapporto Idrossiclorzossazone/Clorzossazone nel sangue	Gurley et al., 2005



Centro Regionale di documentazione e informazione sul farmaco

Psicoattivi	Trazodone Clozapina	Trittico Leponex	Sindrome da serotonina lieve Diminuisce la concentrazione plasmatica	Demott, 1998
Terapia Cardiaca	Ivabradina	Procoralan	Diminuisce la concentrazione plasmatica	Izzo e Ernst, 2009

BIBLIOGRAFIA

Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. JAMA. 2001. 286:208-16.

Andrén L, Andreasson A, Eggertsen R. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. Eur J Clin Pharmacol. 2007. 63:913–6.



Centro Regionale di documentazione e informazione sul farmaco

Arold G, Donath F, Maurer A, Diefenbach K, Bauer S, Henneicke-von Zepelin HH, et al. No relevant interaction with alprazolam, caffeine, tolbutamide, and digoxin by treatment with a low-hyperforin St John's wort extract. *Planta Med.* 2005.71:331–7.

Barbenel DM, Yusufi B, O'Shea D, Bench CJ. Mania in a patient receiving testosterone replacement postorchidectomy taking St John's wort and sertraline. *J Psychopharmacol.* 2000. 14:84–6.

Bonetto N, Santelli L, Battistin L, Cagnin A. Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum. *Cephalalgia.* 2007. 27:1421–3.

Butterweck V, Schmidt M. St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wien Med Wochenschr* 2007;157:356–361.

Caraci F, Crupi R, Drago F, Spina E. Metabolic drug interactions between antidepressants and anticancer drugs: focus on selective serotonin reuptake inhibitors and hypericum extract. *Curr Drug Metab.* 2011. 12:570-7.

Chen XW, Serag ES, Sneed KB, Liang J, Chew H, Pan SY, Zhou SF. Clinical herbal interactions with conventional drugs: from molecules to maladies. *Curr Med Chem.* 2011. 18:4836-50.

Chi JD, Franklin M. Measurement of hyperforin a constituent of St. John's wort in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1999. 735:285-8.

Cott JM, Rosenthal N, Blumenthal M. St John's wort and major depression. *JAMA.* 2001. 286:42; author reply 44-5.

Dannawi M. Possible serotonin syndrome after combination of buspirone and St John's wort. *J Psychopharmacol.* 2002. 16:401.

de Maat MM, Hoetelmans RM, Math t RA, van Gorp EC, Meenhorst PL, Mulder JW, et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS.* 2001. 15: 420–1.



Centro Regionale di documentazione e informazione sul farmaco

Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR, Kim RB. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2003. 73:41–50.

Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR, Kim RB. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2003. 73:41–50.

Dürr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM, Steinert HC, Meier PJ, et al. St John's Wort induces intestinal Pglycoprotein/ MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2000. 68:598–604.

Eich-Höchli D, Oppliger R, Golay KP, Baumann P, Eap CB. Methadone maintenance treatment and St. John's wort—a case report. *Pharmacopsychiatry.* 2003. 36:35–7.

Etogo-Asse F, Boemer F, Sempoux C, Geubel A. Acute hepatitis with prolonged cholestasis and disappearance of interlobular bile ducts following tibolone and Hypericum perforatum (St. John's wort). Case of drug interaction? *Acta Gastroenterol Belg.* 2008. 71:36–8.

Fugh-Berman A, Ernst E. Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Nov;52(5):587-95. Review. Erratum in: *Br J Clin Pharmacol* 2002. 53:449.

Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging.* 2005. 22: 525–39.

Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging.* 2005. 22:525–39.

Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb–drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2002. 72:276–87.



Centro Regionale di documentazione e informazione sul farmaco

Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Williams DK, Barone G, Hartsfield F, et al. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb–drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John’s wort, and Echinacea. *Mol Nutr Food Res*. 2008. 52:755–63.

Hall SD, Wang Z, Huang SM, Hamman MA, Vasavada N, Adigun AQ, et al. The interaction between St John’s wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther*. 2003. 74:525–35.

He SM, Sneed KB, Chen XW, Cao C, Zhou SF. Herb-Drug Interactions and Mechanistic and Clinical Considerations. *Curr Drug Metab*. 2012.

Hojo Y, Echizenya M, Ohkubo T, Shimizu T. Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects. *J Clin Pharm Ther*. 2011. 36:711-5.

Imai H, Kotegawa T, Tsutsumi K, Morimoto T, Eshima N, Nakano S, et al. The recovery time-course of CYP3A after induction by St John’s wort administration. *Br J Clin Pharmacol*. 2008. 65:701–7.

Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs*. 2009. 69:1777-98.

Johne A, Brockmöller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther*. 1999. 66:338-45.

Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2011. 50:25-39.

Khawaja IS, Marotta RF, Lippmann S. Herbal medicines as a factor in delirium. *Psychiatr Serv*. 1999. 50:969–70.

Knüppel L, Linde K. Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2004. 65:1470-9.

Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John’s wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1999. 12:7–10.



Centro Regionale di documentazione e informazione sul farmaco

Markowitz JS, DeVane CL, Boulton DW, Carson SW, Nahas Z, Risch SC. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Life Sci.* 2000. 66:PL133–9.

Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang JS, et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA.* 2003. 290:1500–4.

Mills E, Montori VM, Wu P, Gallicano K, Clarke M, Guyatt G. Interaction of St John's wort with conventional drugs: systematic review of clinical trials. *BMJ.* 2004. 329:27-30.

Müller WE. Current St. John's wort research from mode of action to clinical efficacy. *Pharmacol Res* 2003;47:101–109.

Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception.* 2005. 71:402-8.

Neary JT, Bu Y. *Hypericum* LI 160 inhibits uptake of serotonin and norepinephrine in astrocytes. *Brain Res.* 1999. 816:358-63.

Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll DJ. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother.* 1999. 33:502.

Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Neuvonen M, Laine K, Neuvonen PJ, Olkkola KT. St John's wort greatly reduces the concentrations of oral oxycodone. *Eur J Pain.* 2010. 14:854-9.

Obach RS. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's Wort, an herbal preparation used in the treatment of depression. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000. 294:88-95.

Prost N, Tichadou L, Rodor F, Nguyen N, David JM, Jean-Pastor MJ. St. John's wort–venlafaxine interaction. *Presse Med.* 2000. 29:1285–6.

Roby CA, Dryer DA, Burstein AH. St. John's wort: effect on CYP2D6 activity using dextromethorphan–dextrorphan ratios. *J Clin Psychopharmacol.* 2001. 21:530–2.



Centro Regionale di documentazione e informazione sul farmaco

Ruschitzka F, Meier PJ, Turina M, Lüscher TF, Noll G. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet*. 2000. 355:548-9.

Saraga M, Zullino DF. St. John's wort, corticosteroids, cocaine, alcohol and a first manic episode. *Praxis (Bern 1994)*. 2005. 94: 987-9.

Wang LS, Zhou G, Zhu B, Wu J, Wang JG, Abd El-Aty AM, et al. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther*. 2004. 75:191-7.

Wang LS, Zhu B, Abd El-Aty AM, Zhou G, Li Z, Wu J, et al. The influence of St John's Wort on CYP2C19 activity with respect to genotype. *J Clin Pharmacol*. 2004. 44:577-81.

Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2001. 70:317-26.

Wenk M, Todesco L, Krähenbühl S. Effect of St John's wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *Br J Clin Pharmacol*. 2004. 57:495-9.

Wilkes S. The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008. 3:45-53.

Xie R, Tan LH, Polasek EC, Hong C, Teillol-Foo M, Gordi T, et al. CYP3A and P-glycoprotein activity induction with St. John's Wort in healthy volunteers from 6 ethnic populations. *J Clin Pharmacol*. 2005. 45:352-6.

Yue QY, Bergquist C, Gerdén B. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet*. 2000. 355:576-7.

Zhou SF, Lai X. An update on clinical drug interactions with the herbal antidepressant St. John's wort. *Curr Drug Metab*. 2008. 9:394-409.